

Aneta Malinowska-Polubiec, Krzysztof Czajkowski, Agnieszka Sotowska

II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii Akademii Medycznej w Warszawie

Predyspozycja do zaburzeń gospodarki węglowodanowej po cukrzycy ciężarnych u kobiet z prawidłowymi wynikami doustnego testu tolerancji glukozy

Predisposition to impaired glucose metabolism after GDM in women with normal oral glucose tolerance

STRESZCZENIE

WSTĘP. Celem przeprowadzonych badań była ocena predyspozycji do wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej u kobiet po cukrzycy ciężarnych (GDM, *gestational diabetes mellitus*) z prawidłowym wynikiem doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*).

MATERIAŁ I METODY. Grupę badaną stanowiło 155 kobiet z cukrzycą ciężarnych w wywiadzie, natomiast grupę kontrolną — 36 kobiet, u których w przebiegu ciąży wykluczono cukrzycę. U wszystkich oceniono gospodarkę węglowodanową i lipidową. W obu grupach porównano kobiety z prawidłowym wynikiem OGTT.

WYNIKI. Kobiety, u których w ciąży występowała cukrzyca, były starsze w chwili porodu (30 vs. 26 lat), miały znamienne większą masę ciała, zarówno przed ciążą (68 vs. 60 kg), jak i przed porodem (80 vs. 73 kg) oraz wyższy wskaźnik masy ciała przed ciążą (25 vs. 22 kg/m²). W chwili zgłoszenia do badania charakteryzowały je: większy obwód tali (82 vs. 76 cm), a także większy wskaźnik talia/biodra (0,8 vs. 0,77), wyższa glikemia w 1. godzinie OGTT (153 vs.

132 mg/dl), wyższe stężenia insuliny (9,5 vs. 7 µg/dl) oraz peptydu C (1,8 vs. 1,5 ng/dl) na czczo. Występowanie przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA) stwierdzono u 16,7% kobiet z grupy badanej i u 13,8% z grupy kontrolnej. Różnica ta nie była znamienna statystycznie. U kobiet z grupy badanej obserwowano znamienne mniejszy przyrost masy ciała po porodzie w porównaniu z grupą kontrolną (2,8 vs. 4,2 kg).

WNIOSKI. Kobiety z GDM w wywiadzie, mimo prawidłowego wyniku OGTT po porodzie, należą do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia cukrzycy. Pacjentki z GDM w wywiadzie, z prawidłowym wynikiem OGTT po porodzie charakteryzują się otyłością przed ciążą i są starsze w chwili porodu w porównaniu z kobietami o niepowikłanym przebiegu ciąży.

Słowa kluczowe: GDM (cukrzyca ciężarnych), ryzyko cukrzycy, OGTT (doustny test tolerancji glukozy)

ABSTRACT

INTRODUCTION. Women with previous GDM also have a high risk of obesity, dyslipidemia, hypertension and atherosclerotic vascular disease. The aim of the study was to assess predisposition to disturbances of glucose metabolism in former GDM subjects with normal glucose tolerance at follow-up.

MATERIAL AND METHODS. Former GDM (n = 155) and control (n = 36) subjects were studied to a 75-g

Adres do korespondencji: dr med. Aneta Malinowska-Polubiec
II Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii AM w Warszawie
ul. Karowa 2, 00-315 Warszawa
tel. (0 22) 828 79 25, faks (0 22) 828 63 35

Diabetologia Praktyczna 2004, tom 5, 5, 247-253

Copyright © 2004 Via Medica

Nadesłano: 7.09.2004 Przyjęto do druku: 8.10.2004

oral glucose tolerance test with measurements of insulin, C-peptide and lipid profile. GDM subjects with normal glucose tolerance at follow-up were compared with non-GDM.

RESULTS. A comparison between GDM subjects and control subjects with normal OGTT at follow-up demonstrated differences in gestational age (30 vs 26 years old) and pregestational weight (68 vs 60 kg) and BMI (25 vs 22 kg/m²). At follow-up GDM subjects have significantly higher waist circumference (82 vs 76 cm), waist to hip ratio (0.8 vs 0.77), increased fasting insulin (9.5 vs 7 µg/dl), C-peptide (1.8 vs 1.5 ng/dl), and 1-h glucose in OGTT (153 vs 132 mg/dl). There were no significant differences in frequency of GADA between groups (16.7% vs 13.8%). Control subjects have significantly lower weight gain from pregnancy to follow-up (2.8 vs 4.2 kg).

CONCLUSIONS. Women with previous GDM, despite normal glucose tolerance at follow-up, have a high risk of diabetes, because of high frequency of abdominal obesity and increased fasting insulin, C-peptide and 1-h glucose in OGTT. GDM subjects compared with non-GDM are significantly more obese before pregnancy and older at delivery.

Key words: GDM (gestational diabetes mellitus), risk of diabetes, OGTT (oral glucose tolerance test)

Wstęp

Cukrzyca ciężarnych (GDM, *gestational diabetes mellitus*) wraz z nieprawidłową glikemią na czczo (IFG, *impaired fasting glucose*) i upośledzoną tolerancją glukozy (IGT, *impaired glucose tolerance*) są czynnikami ryzyka rozwoju cukrzycy i mogą stanowić etapy pośrednie w każdym z jej typów. Cukrzyca ciężarnych nie jest jedynie krótkotrwałym stanem, charakteryzującym się zmianami w metabolizmie, ale zwiastunem cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz procesów miażdżycowych. U kobiet, u których w ciąży ujawniła się cukrzyca, po porodzie częściej występują nieprawidłowości w profilu lipidowym, większy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i wyższe stężenia insuliny i/lub peptydu C. Ponadto u kobiet tych częściej obserwuje się nieprawidłowe wyniki EKG i zwiększone ryzyko zawału serca.

Celem przeprowadzonych badań była ocena predyspozycji do wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej u kobiet po GDM z prawidłowym wynikiem doustnego testu tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*).

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 155 kobiet z cukrzycą ciężarnych w wywiadzie, w wieku 19–48 lat, w okresie od 6 miesięcy do 10 lat po porodzie. Do grupy kontrolnej włączono 36 kobiet, u których w przebiegu ciąży wykluczono cukrzycę. Pacjentki z grupy kontrolnej rodziły od 6 miesięcy do 20 lat przed badaniem. Każdą pacjentkę poddającą się kontroli stanu zdrowia dokładnie informowano o celu i zakresie badań. Wszystkie kobiety wyraziły świadomą, pisemną zgodę na uczestnictwo w programie, który został wcześniej dopuszczony do realizacji przez Komisję Bioetyczną przy Akademii Medycznej w Warszawie.

Podczas oceny danych zwracano uwagę przede wszystkim na: masę ciała przed ciążą oraz przed porodem, czas trwania ciąży, występowanie powikłań, sposób rozwiązania ciąży, tydzień ciąży, w którym rozpoznano cukrzycę, i sposób jej rozpoznania oraz wartości glikemii w chwili rozpoznania GDM. Cukrzycę ciężarnych rozpoznawano na podstawie kryteriów zgodnych z zaleceniami Komitetu Ekspertów z 1994 roku [1]. Przed 1994 rokiem kierowano się podwyższonymi wartościami glikemii na czczo (≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l)) i/lub 1 godzinę po posiłku (≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l)), zgodnie z zasadami przyjętymi na terenie województwa mazowieckiego.

Każdej kobiecie w chwili zgłoszenia do badania zmierzono wartość ciśnienia tętniczego, oznaczano masę ciała, wzrost oraz obwód talii i bioder. Na podstawie tych danych obliczano BMI oraz wskaźnik talia/biodra (WHR, *waist-to-hip ratio*). U wszystkich pacjentek pobierano na czczo 10 ml krwi żyłnej ze zgięcia łokciowego. Do oznaczeń stężenia w surowicy krwi cholesterolu całkowitego, triglicerydów (zestaw odczynnikowy i opracowane standardy firmy Pointe Scientific Inc.), cholesterolu wolnego (odczynniki i standardy Biotrol Diagnostic, Francja) i fosfolipidów (odczynniki i standardy firmy Analco-Global) wykorzystano mikrometodę enzymatyczno-kolorymetryczną [2]. Za wartości referencyjne uznawano stężenia: cholesterolu 150–250 mg/dl, triglicerydów 40–165 mg/dl, cholesterolu wolnego 40–80 mg/dl, fosfolipidów 210–270 mg/dl. Stężenie całkowite lipidów oznaczano metodą turbidymetryczną, przy użyciu odczynników i zastosowaniu standardów firmy Biotrol Diagnostic (Francja); wartości referencyjne: 400–700 mg/dl. Stężenie cholesterolu frakcji HDL oznaczano metodą sedymentacji z zastosowaniem zestawu odczynników i standardów firmy Pointe Scientific Inc. (Stany Zjednoczone) [2]; przyjęte wartości referencyjne: 35–80 mg/dl. Stężenie cholesterolu frakcji LDL wyliczano na podstawie wzoru Friedewalda.

Stężenia insuliny oznaczono metodą MEIA, aparatem IMX firmy ABBOTT, przy użyciu gotowych zestawów. Norma zawierała się w granicach 2–25 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Stężenie peptydu C oznaczano za pomocą testu immunoenzymatycznego ELISA firmy Dako. Zakres prawidłowych wartości podany przez firmę wynosił 0,53–2,90 ng/ml. Stężenie przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA) oceniano, stosując test immunoenzymatyczny ELISA firmy Boehringer Mannheim. Zgodnie z zakresem wartości prawidłowych, podanych przez firmę, za wynik ujemny przyjmowano stężenie przeciwciał poniżej 32 ng/ml, za wynik dodatni — powyżej 50 ng/ml, natomiast zakres 32–50 ng/ml uważano za tak zwaną szarą strefę.

U każdej kobiety bez objawów klinicznych i bez wcześniejszego rozpoznania cukrzycy wykonano 2-godzinny OGTT, zgodnie z protokołem Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Glikemię oznaczano we krwi pełnej włośniczkowej na czczo oraz 1 i 2 godziny po podaniu glukozy za pomocą enzymatycznego analizatora HemoCue (HemoCue AB, Ängelholm, Szwecja). Wynik OGTT interpretowano według protokołu WHO z 1998 roku [3]. W celu zobrazowania wrażliwości na insulinę wyliczano wskaźnik glikemia:insulinemia jako iloraz stężenia glukozy na czczo [mg/dl] i stężenia insuliny na czczo [$\mu\text{g}/\text{ml}$]. Przyjęto, że wartość wskaźnika poniżej 6 wskazuje na insulinooporność.

Porównano prawidłowe wyniki OGTT u kobiet w 2 grupach: badanej i kontrolnej. Porównania średnich wartości wyników dokonywano za pomocą testu t-Studenta dla prób niepowiązanych lub testu Wilcozona, kierując się zgodnością analizowanego parametru z rozkładem normalnym. Za istotne statystycznie uznawano $p < 0,05$.

Wyniki

W grupie badanej prawidłowy wynik OGTT stwierdzono u 60 kobiet (38,7%), natomiast zaburzenia gospodarki węglowodanowej rozpoznano u 95 pacjentek (61,3%): u 36 (23,2%) stwierdzono cukrzycę, u 34 (22%) — IGT, zaś u 25 (16,1%) — IFG. W grupie kontrolnej 29 kobiet (80,6%) miało prawidłowy wynik OGTT. U pozostałych 7 badanych (19,4%) zaburzona była gospodarka węglowodanowa: 1 osoba (2%) była chora na cukrzycę, u 4 (11,1%) stwierdzono IGT, a u 2 (5,5%) — IFG. Porównano pacjentki bez zaburzeń tolerancji węglowodanów w chwili wykonywania badań kontrolnych w 2 grupach: badanej ($n = 60$) oraz kontrolnej ($n = 29$). Kobiety, u których w ciąży występowała cukrzyca, były starsze w chwili porodu oraz miały znamienne większą masę ciała zarówno przed ciążą, jak i przed porodem. Grupę tę charakteryzował również wyższy BMI przed ciążą (tab. 1). Nie zaobserwowano istotnych różnic w metodzie porodu między obiema grupami (odsetek cięć cesar-

Tabela 1. Charakterystyka pacjentek z prawidłowym wynikiem doustnego testu tolerancji glukozy w obu grupach: badanej i kontrolnej — dane z przebiegu ciąży

| Cecha | Grupa badana z NGT ($n = 60$) | Grupa kontrolna z NGT ($n = 29$) | p |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| Wartości średnie \pm SD | | | |
| Wiek w chwili rozpoznania/wykluczenia GDM (lata) | 30,2 \pm 5,4 | 26,3 \pm 4,0 | < 0,0006 |
| Masa ciała przed ciążą [kg] | 68,1 \pm 15,2 | 59,9 \pm 8,9 | < 0,02 |
| Masa ciała przed porodem [kg] | 80,4 \pm 14,5 | 73,0 \pm 10,5 | < 0,02 |
| Przyrost masy ciała w czasie ciąży [kg] | 12,4 \pm 5,2 | 13,1 \pm 6,7 | NS |
| BMI przed ciążą [kg/m^2] | 25,2 \pm 5,0 | 22,3 \pm 3,1 | < 0,02 |
| Glikemia [mg/dl] | | | |
| na czczo | 91,7 \pm 15,6 | 71,4 \pm 7,7 | NS |
| 1 h po GCT* | 179,6 \pm 22,7 | 99,2 \pm 11,1 | < 0,05 |
| Glikemia [mg/dl] | | | |
| na czczo | 83,7 \pm 13,5 | 69,0 \pm 11,5 | NS |
| 1 h po OGTT | 185,8 \pm 28,3 | 121,0 \pm 22,5 | < 0,05 |
| 2 h po OGTT* | 154,9 \pm 31,2 | 105,0 \pm 30,8 | < 0,05 |
| Tydzień ciąży, w którym nastąpiło rozwiązanie | 38,3 \pm 1,4 | 39,3 \pm 1,6 | NS |
| Urodzeniowa masa noworodka [g] | 3470,2 \pm 522,5 | 3331 \pm 535,3 | NS |

*Wartości glikemii w OGTT, na podstawie których potwierdzono (grupa badana) lub wykluczono (grupa kontrolna) cukrzycę u kobiet w ciąży; GDM (*gestational diabetes mellitus*) — cukrzyca ciężarnych; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała, GCT (*glucose challenge test*) — przesiewowy test tolerancji glukozy u ciężarnych; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy

Tabela 2. Charakterystyka pacjentek z prawidłowym wynikiem doustnego testu tolerancji glukozy w obu grupach: badanej i kontrolnej — dane zebrane w chwili zgłoszenia

| Cecha | Grupa badana (n = 60) | Grupa kontrolna (n = 29) | p |
|---|--------------------------|-----------------------------|---------|
| Wiek [lata] | 32,6 ± 5,9 | 32,8 ± 4,9 | NS |
| Masa ciała [kg] | 70,8 ± 17,2 | 64,3 ± 12,7 | NS |
| BMI [kg/m ²] | 26,2 ± 5,7 | 23,9 ± 4,5 | NS |
| Przyrost masy ciała po porodzie [kg] | 2,8 ± 6,8 | 4,2 ± 8,9 | < 0,05 |
| Obwód talii [cm] | 82,5 ± 12,5 | 76,3 ± 9,1 | < 0,01 |
| Obwód bioder [cm] | 103,3 ± 11,3 | 99,1 ± 8,5 | NS |
| WHR [cm] | 0,8 ± 0,08 | 0,77 ± 0,06 | < 0,03 |
| Skurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] | 121,3 ± 14,7 | 114,8 ± 11,7 | NS |
| Rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg] | 79,6 ± 11,6 | 75,6 ± 8,5 | NS |
| Glikemia [mg/dl] | | | |
| na czczo | 88,5 ± 7,3 | 91,5 ± 7,0 | NS |
| 1 h po OGTT | 153,5 ± 29,9 | 132,4 ± 31,1 | < 0,001 |
| 2 h po OGTT | 105,7 ± 17,4 | 105,4 ± 17,2 | NS |
| Stężenie cholesterolu całkowitego [mg/dl] | 169,2 ± 31,8 | 180,4 ± 29,5 | NS |
| Stężenie cholesterolu wolnego [mg/dl] | 60,8 ± 11,5 | 57,8 ± 8,4 | NS |
| Stężenie cholesterolu frakcji HDL [mg/dl] | 60,0 ± 15,1 | 60,0 ± 14,3 | NS |
| Stężenie cholesterolu frakcji LDL [mg/dl] | 92,8 ± 29,8 | 104,5 ± 24,8 | NS |
| Stężenie lipidów całkowitych [mg/dl] | 582,6 ± 129,4 | 716,7 ± 237,0 | NS |
| Stężenie fosfolipidów [mg/dl] | 217,4 ± 36,5 | 199,9 ± 33,3 | NS |
| Stężenie triglicerydów [mg/dl] | 82,4 ± 57,4 | 78,4 ± 33,7 | NS |
| Stężenie insuliny [μg/dl] 9,5 | 9,5 ± 7,1 | 7,2 ± 3,5 | < 0,01 |
| Stężenie peptydu C [ng/dl] | 1,8 ± 1,1 | 1,5 ± 0,6 | < 0,03 |

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist-to-hip ratio*) — wskaźnik talia-biodra; OGTT (*oral glucose tolerance test*) — doustny test tolerancji glukozy

skich: 26,7% vs. 13,8%). W chwili zgłoszenia na badania, w których oceniano gospodarkę węglowodanową po porodzie, pacjentki z GDM w wywiadzie charakteryzował większy obwód tali oraz większa wartość WHR. Mimo prawidłowego wyniku testu tolerancji glukozy glikemia w 1. godzinie OGTT okazała się znamienne wyższa w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. Średnie stężenie insuliny oraz średnie stężenie peptydu C na czczo w grupie badanej było znamienne wyższe w porównaniu z grupą kontrolną (tab. 2). Nie zaobserwowano znamienych różnic w stężeniach poszczególnych składowych lipidogramu ani też w wartościach ciśnienia tętniczego między obiema grupami (tab. 2). Wśród 60 kobiet z grupy badanej u 1 (1,7%) stwierdzono stężenie insuliny przekraczające normę i także u 1 (1,7%) — hipoinsulinemię (tab. 3). Odnotowano znamienne częstszą wartość wskaźnika glikemia:insulinemia poniżej 6 u pacjentek z grupy badanej (tab. 3). Kobiety z grupy kontrolnej, bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej po porodzie, charakteryzowały się prawidłowym stężeniem insuliny na czczo. W grupie

badanej obserwowano stężenie peptydu C powyżej normy u 6 osób (10%), zaś poniżej — u 4 (6,7%). Przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego stwierdzono u 10 kobiet (16,7%) z grupy badanej (tab. 3) oraz u 4 (13,8%) pacjentek z grupy kontrolnej. Różnice te nie były znamienne statystycznie. U kobiet z grupy badanej obserwowano znamienne mniejszy przyrost masy ciała po porodzie niż w grupie kontrolnej (tab. 2).

Dyskusja

Ryzyko ujawnienia się zaburzeń gospodarki węglowodanowej po GDM łącznie dla cukrzycy i IGT ocenia się na 10% [4] do 87% [5]. W niewielu publikacjach badano częstość zaburzeń tolerancji węglowodanów w grupie kobiet z prawidłowym przebiegiem ciąży w wywiadzie: od 4% [6] do 9% [7]. W prezentowanych badaniach własnych nieprawidłowe wyniki w grupie kontrolnej odnotowano u 19% kobiet. Obserwowana różnica między przedstawianymi wynikami badań a wynikami spotykanymi w piśmiennictwie prawdopodobnie wiąże się z różnicami w metodyce badań,

Tabela 3. Stężenia peptydu C, insuliny, wartość wskaźnika glikemia:insulinemia, obecność GADA u kobiet z prawidłowym wynikiem testu OGTT

| Stężenia insuliny, peptydu C, GADA | | Grupa badana NGT (n = 60) | | Grupa kontrolna NGT (n = 29) | | p |
|------------------------------------|-----|------------------------------|------|---------------------------------|------|--------|
| | | n | (%) | n | (%) | |
| Insulina | > N | 1 | 1,7 | 0 | 0 | NS |
| | N | 58 | 96,6 | 29 | 100 | |
| | < N | 1 | 1,7 | 0 | 0 | |
| Peptyd C | > N | 6 | 10 | 1 | 3,4 | NS |
| | N | 50 | 83,3 | 27 | 93,2 | |
| | < N | 4 | 6,7 | 1 | 3,4 | |
| GADA | (+) | 10 | 16,7 | 4 | 13,8 | NS |
| | (-) | 50 | 83,3 | 25 | 86,2 | |
| Wskaźnik glikemia:insulinemia | ≥ 6 | 52 | 86,7 | 29 | 100 | < 0,04 |
| | < 6 | 8 | 13,3 | 0 | 0 | |

N — wartości w zakresie przyjętej normy; > N — powyżej normy; < N — poniżej normy; NGT (*normal glucose tolerance*) — prawidłowa tolerancja glukozy; GADA (*glutamic acid decarboxylase antibodies*) — przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego

sposobie doboru osób oraz w przyjętych kryteriach rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

W badaniach Osei i wsp. [8] kobiety z GDM w wywiadzie, mimo prawidłowych wyników OGTT, charakteryzowały się znamienne wyższym stężeniem glukozy na czczo oraz w 2. godzinie po doustnym obciążeniu glukozą niż kobiety z grupy kontrolnej. Ryan i wsp. [9] wykazali, że mimo prawidłowego wyniku OGTT, u kobiet w okresie 8 lat po ciąży powikłanej GDM występowały wyższe wartości glikemii na czczo i w każdej godzinie po podaniu glukozy oraz niższe stężenie insuliny w I fazie wydzielania i zmniejszona wrażliwość tkanek na insulinę. Zauważono, że obserwowane nieprawidłowości dotyczą głównie kobiet otyłych. Część autorów uważa, że pacjentki szczupłe wykazują jedynie nieprawidłową sekrecję insuliny [10–12]. Insulinooporność oraz nieprawidłowe wydzielanie insuliny, utrzymujące się w okresie dłuższej obserwacji po ciąży powikłanej GDM u kobiet z prawidłowym wynikiem OGTT, zaobserwowali również inni autorzy [7, 10, 13]. Przedstawiono dowody zmniejszonego wydzielania insuliny po doustnym obciążeniu glukozą u kobiet z prawidłowym wynikiem OGTT po cukrzycy ciężarnych, nawet w czasie 12-letniej obserwacji po porodzie [14]. Niektórzy badacze wskazują, że mimo niekiedy porównywalnych stężeń insuliny u kobiet po ciąży powikłanej cukrzycą, wskaźnik insulina:glukoza był niższy niż w grupie kontrolnej [7].

Wielu autorów zwraca uwagę, że u pacjentek z GDM w wywiadzie defekt wydzielania i działania insuliny poprzedza hiperglikemię [9, 10]. Damm i wsp. [7] stwierdzili, że otyłe pacjentki po GDM cha-

rakteryzuje dodatkowo hiperinsulinemia na czczo. Zgodnie z wynikami badań Davis i wsp. [15] kobiety z GDM 3–18 miesięcy po porodzie charakteryzuje występowanie insulinooporności, otyłości oraz wyższych stężeń glukozy i triglicerydów niż w grupie kontrolnej. Na tej podstawie autorzy zaproponowali, aby GDM uznać za wczesne objawy zespołu oporności na insulinę. Ich zdaniem pojawiająca się hiperinsulinemia jest odpowiedzią na istniejącą insulinooporność. Dane z cytowanych prac świadczą zarówno o upośledzonym wydzielaniu insuliny w grupie kobiet po GDM, jak i o upośledzonej wrażliwości tkanek na insulinę już przed pojawieniem się hiperglikemii. Przedstawiony wynik może świadczyć o względnym defekcie wydzielania insuliny.

W prezentowanej pracy porównano pacjentki bez zaburzeń tolerancji węglowodanów z 2 grup: badanej oraz kontrolnej. Kobiety z grupy badanej były starsze w chwili porodu oraz miały wyższe BMI przed ciążą. Pacjentki z GDM w wywiadzie, mimo mniejszego niż w grupie kontrolnej przyrostu masy ciała po porodzie, porównywalnych masy ciała oraz BMI w chwili zgłoszenia, charakteryzowały się większym obwodem talii oraz WHR. U kobiet po ciąży powikłanej cukrzycą, mimo prawidłowej tolerancji węglowodanów, były również wyższe stężenia insuliny i peptydu C na czczo oraz wartości glikemii w 1. godzinie OGTT. Znamienne częściej wskaźnik glikemia:insulinemia wynosił u nich poniżej 6. Wymienione dane mogą wskazywać na niekorzystny rozkład tkanki tłuszczowej oraz cechy insulinooporności u kobiet z GDM w wywiadzie.

Meyers-Seifer i wsp. [16], obserwując kobiety 5–6 lat po GDM, stwierdzili u nich znamienne wyższe poposiłkowe stężenia cholesterolu całkowitego, triglicerydów, cholesterolu frakcji LDL i glukozy. U kobiet z cukrzycą ciężarnych w wywiadzie było znamienne większe prawdopodobieństwo wzrostu stężeń cholesterolu całkowitego powyżej 200 mg/dl (5,17 mmol/l) oraz cholesterolu frakcji LDL powyżej 160 mg/dl (4,14 mmol/l). Autorzy nie wykazali różnic między masą ciała, BMI ani stężeniami insuliny na czczo w porównaniu z grupą kontrolną. W prezentowanych badaniach własnych nie wykazano znamiennych różnic w stężeniach składowych lipidogramu między porównywanymi grupami pacjentek z prawidłowym wynikiem OGTT. U kobiet z GDM w wywiadzie przyrost masy ciała od porodu do chwili wykonywania OGTT był znamienne mniejszy niż u kobiet z grupy kontrolnej, co może się wiązać ze zmianą przyzwyczajęń dietetycznych. Feig i wsp. [17] na podstawie badań ankietowych wykazali, że kobiety po przebyciu GDM postrzegają swój stan zdrowia jako gorszy, w przeciwieństwie do kobiet bez GDM w wywiadzie. Starają się przestrzegać restrykcji dietetycznych i w obawie przed otyłością kontrolują zmiany masy ciała.

Wyniki oznaczeń GADA po ciąży powikłanej cukrzycą nie są jednoznaczne. Obecność przeciwciał w grupie kobiet po cukrzycy ciężarnych ocenia się, zależnie od czasu, jaki upłynął od porodu, na 1,5% [36] do 11% [5]. Na podstawie dostępnych w piśmiennictwie prac częstość przeciwciał GADA wśród kobiet z grup kontrolnych oceniano na 0–2,2% [18–21]. Zgodnie z wynikami niniejszej pracy obecność autoprzeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego stwierdzono u 15,5% badanych z GDM w wywiadzie. Przeciwciała GADA stwierdzono u 16,7% kobiet z grupy badanej i u 13,8% kobiet z grupy kontrolnej z prawidłowymi wynikami OGTT. Interpretacja wysokiej częstości występowania autoprzeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego w badanej populacji wymaga dalszych obserwacji. Aby sformułować ostateczne wnioski, należałoby ocenić w prospektywnych badaniach stężenia przeciwciał podczas ciąży, a następnie — w porównywalnych odstępach czasu od porodu. Obecność GADA nie zawsze poprzedza wystąpienie cukrzycy. Niskanen i wsp. [18] stwierdzili, że w grupie kobiet bez cukrzycy, u których stwierdzono przeciwciała GADA, w ciągu 10 lat obserwacji tylko u 1 pacjentki (0,6%) rozwinęła się cukrzyca typu 2.

Kobiety z GDM w wywiadzie należą do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia zaburzeń gospodarki węglowodanowej oraz lipidowej. Ryzyko to

zależy od czasu, jaki upłynął od porodu. Prawidłowy wynik OGTT po porodzie nie powinien zwalniać od dalszych badań kontrolnych.

Wnioski

1. Kobiety z GDM w wywiadzie, mimo prawidłowego wyniku OGTT po porodzie, są w grupie podwyższonego ryzyka cukrzycy ze względu na predyspozycje do otyłości typu brzusznej, występowanie wyższych wartości glikemii w teście tolerancji glukozy oraz wyższych stężeń insuliny i peptydu C na czczo.
2. Pacjentki z GDM w wywiadzie, z prawidłowym wynikiem OGTT po porodzie, charakteryzują się otyłością przed ciążą i są starsze w chwili porodu niż kobiety o niepowikłanym przebiegu ciąży.

PIŚMIENNICTWO

1. Zalecenia Zespołu Ekspertów do sprawy wczesnego rozpoznania cukrzycy w ciąży powołanego przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. *Diabet. Pol.* 1994; 1: 80–85.
2. Pointe Scientific Polska. Chemia kliniczna. Odczynniki 1994 r.
3. Alberti K.G.M.M., Zimmet P.Z. for the WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Cz. 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabet. Med.* 1998; 15: 539–573.
4. Oats J.N., Fracog F., Beischer A.: The Persistence of Abnormal Glucose Tolerance After Delivery. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75: 397–401.
5. Bartha J.L., Martinez-del-Fresno M., Comino-Delgado R.: Postpartum metabolism and autoantibody markers in women with gestational diabetes mellitus diagnosed in early pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184: 965–970.
6. Persson B., Hanson U., Harting S.G., Binder C.: Follow-Up of Women With Previous GDM. Insulin, C-Peptide, and Proinsulin Responses to Oral Glucose Load. *Diabetes* 1991; 40 (supl. 2): 136–145.
7. Damm P., Kühl C., Hornnes P., Mølsted-Pedersen L.: A Longitudinal Study of Plasma Insulin and Glucagon in Women With Previous Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 654–665.
8. Osei K., Gaillard T., Schuster D.: History of Gestational Diabetes Leads to Distinct Metabolic Alterations in Nondiabetic African-American Women With a Parental History of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1250–1257.
9. Ryan E.A., Imes S., Liu D. i wsp.: Defects in Insulin Secretion and Action in Women With a History of Gestational Diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 506–519.
10. Catalano P.M., Bernstein I.M., Wolfe R.R., Srikanta S., Tyzbir E., Sims E.A.H.: Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 155: 1255–1268.
11. Sakamaki H., Yamasaki H., Matsumoto K. i wsp.: No Deterioration in Insulin Sensitivity, but Impairment of both Pancreatic β -Cell Function and Glucose Sensitivity, in Japanese Women with Former Gestational Diabetes Mellitus. *Diabet. Med.* 1998; 15: 1039–1044.
12. Ward W.K., Johnston C.L.W., Beard J.C., Benedetti T.J., Halter J.B., Porte D.: Abnormalities of Islet β -Cell Function, Insulin Action, and Fat Distribution in Women with Histories of Gestational Diabetes: relationship to Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61: 1039–1045.

13. Ward W.K., Johnston C.L.W., Beard J.C., Benedetti T.J., Halter J.B., Porte D.: Insulin Resistance and Impaired Insulin Secretion in Subjects with Histories of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1985; 34: 861–869.
14. Dornhorst A., Bailey P.C., Anyaoku V., Elkeles R.S., Johnston D.G., Beard R.W.: Abnormalities of Glucose Tolerance Following Gestational Diabetes. *Quarterly Journal of Medicine* 1990; New Series 77, 284: 1219–1227.
15. Davis C.L., Gutt M., Llabre M.M. i wsp.: History of Gestational Diabetes, Insulin Resistance and Coronary Risk. *J. Diabetes Complications* 1999; 13: 216–223.
16. Meyers-Seifer C.H., Vohr B.R.: Lipid Levels in Former Gestational Diabetic Mothers. *Diabetes Care* 1996; 19: 1351–1357.
17. Feig D.S., Chen E., Naylor D.: Self-perceived health status of women three to five years after the diagnosis of gestational diabetes: A survey of cases and matched controls. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 178: 386–393.
18. Niskanen L.K., Tuomi T., Karjalainen J., Groop L.C., Uusitupa M.I.J.: GAD Antibodies in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1557–1565.
19. Rowley M.J., Mackay I.R., Chen Q., Knowles W.J., Zimmet P.Z.: Antibodies to Glutamic Acid Decarboxylase Discriminate Major Types of Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1992; 41: 548–555.
20. Tuomilehto J., Zimmet P., Mackay I.R. i wsp.: Antibodies to glutamic decarboxylase predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994; 343: 1383–1385.
21. Tsuruoka A., Matsuba I., Toyota T., Isshiki G., Nagataki S., Ikeda Y.: Antibodies to GAD in Japanese diabetic patients: a multicenter study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 191–199.

